

DEUTSCHES REICH



AUSGEGEBEN AM
29. JANUAR 1941

REICHSPATENTAMT

PATENTSCHRIFT

Nr 702063

KLASSE 120 GRUPPE 2501

G 97927 IVc/120

Der Erfinder hat beantragt, nicht genannt zu werden.

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel
in Basel, Schweiz

Verfahren zur Darstellung von Acetylenederivaten der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe

Patentiert im Deutschen Reiche vom 25. Mai 1938 ab

Patenterteilung bekanntgemacht am 2. Januar 1941

Die Priorität der Anmeldungen in der Schweiz vom 26. Juni, 7. August 1937, 18. Januar und 12. Mai 1938
ist in Anspruch genommen

Es ist bekannt, daß sich durch Einwirkung von Acetylenen auf Ketone der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe in Gegenwart eines Alkalimetalls oder von Alkaliimid oder alkoholat Acetylenederivate gewinnen lassen. Die Ausbeute ist nach jenem Verfahren nur eine geringe, indem dabei ein großer Teil des Materials verharzt.

Es wurde nun gefunden, daß man überraschenderweise mit guten Ausbeuten zu Acetylenederivaten der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe gelangen kann, wenn man Ringketone dieser Reihe mit Metallsalzen des Acetylens oder monosubstituierter Acetylene in homogener Phase z. B. in Gegenwart von Ammoniak und/oder Aminen, tertiären Alkoholen u. dgl. und gegebenenfalls noch weiterer Lösungsmittel umsetzt, die entstehenden metallhaltigen Additionsprodukte hydrolysiert oder mit Alkylierungs- oder Acylierungsmitteln behandelt, das erhaltene Acetylenederivat gegebenenfalls reinigt und vorhandene Hydroxylgruppen gegebenenfalls verestert oder veräthert. Hierbei wird neben dem fast quantitativ erhaltenen Umsetzungsprodukt lediglich eine

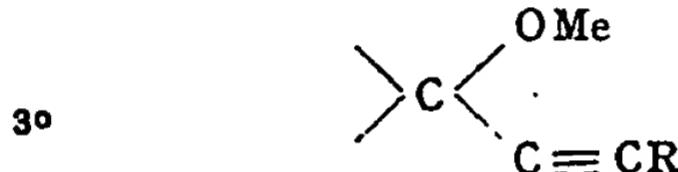
kleine Menge unveränderten Ausgangsmaterials zurückgewonnen; eine nennenswerte Verharzung tritt nicht ein.

Geeignete Ausgangsstoffe sind sowohl gesättigte wie auch ungesättigte Ringketone der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe, z. B. Androstanolone, wie Androsterone, Dihydrotestosterone, ferner Androstenolone, wie Dihydroandrosterone, ferner Androstandion, Androstendion, Östron, Hexahydroöstron, Equilin oder Derivate obiger Verbindungen, wie Ester, Äther, Monoenoederivate von Diketonen usw.

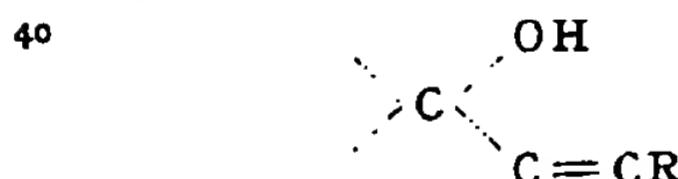
Als Metallsalze verwendet man vorteilhaft z. B. die Natrium-, Kalium-, Rubidium-, Cäsium-, Lithium-, Silber- oder Kupfersalze des Acetylens oder monosubstituierter Acetylene, wie z. B. des Phenylacetylens, von Acetylencarbonsäuren, wie Acetylenessigsäuren, Acetylenpropionsäuren, Acetylenbuttersäuren, Acetylenmalonsäuren bzw. deren Derivate, wie Salze, Ester, Amide u. dgl. Solche Acetylencarbonsäuren bzw. ihre Derivate lassen sich z. B. auf einfache Weise durch Umsetzung obiger Acetylensalze mit Halogencarbonsäurederivaten herstellen. Die

Umsetzung der Metallacetylide mit den Ringketonen erfolgt erfindungsgemäß in homogener Phase z. B. in Gegenwart von Ammoniak, z. B. in reinem, flüssigem Ammoniak, und/oder 5 in Aminen, wie Anilin, alkylierten Anilinen, Pyridin, Piperidin, Chinolin usw., in tertiären Alkoholen, wie tertiären Butyl- bzw. tertiären Amylalkoholen u. dgl., und gegebenenfalls noch weiterer Lösungsmittel, wie 10 Äther, aromatischer Kohlenwasserstoffe usw. Dabei können vorgebildete Lösungen oder Suspensionen der Metallacetylide zur Anwendung kommen, wie sie z. B. durch Einleiten von Acetylen in Lösungen von Alkalimetallen oder -amiden, in wasserfreiem Ammoniak oder den erwähnten Alkoholen oder durch Einbringen von Alkalimetallen oder -amiden in Lösungen von Acetylenen in wasserfreiem Ammoniak oder tertiären Alkoholen erhalten werden. Anderseits kann man aber die Ketone oder Aldehyde der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe auch von vornherein zur Reaktionslösung zusetzen, so daß 15 Umsetzung im Maße der gebildeten Metallacetylide erfolgt.

Die entstehenden Anlagerungsprodukte der Formel

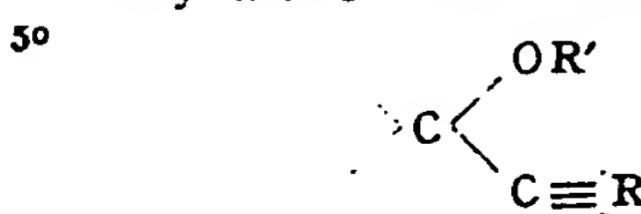


worin R Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Kohlenwasserstoff- oder 35 Carboxylgruppe bedeutet, können nach ihrer Abtrennung oder auch im Reaktionsgemisch selbst z. B. mit Wasser oder Säuren zu sekundären oder tertiären Alkoholen der Acetylenreihe



45 hydrolysiert werden.

Man kann die metallhaltigen Anlagerungsverbindungen aber auch mit Alkylierungsmitteln umsetzen und so zu Äthern der Acetylenreihe von der Formel



55 in der R' einen substituierten oder unsubstituierten Kohlenwasserstoffrest bedeutet, gelangen. Unter dem Begriff Alkylierungsmitteln sollen natürlich auch Arylierungsmittel und Alkarylierungsmittel eingeschlossen sein, so daß man also beispielsweise verwendet: Halogenalkyle oder Halogen-

alkylene, wie Methyljodid, Propyljodid, Vinylbromid, Allylbromid, Benzylbromid, Chlormethyläther, Triarylmethylchlorid, ferner reaktionsfähige Ester von Alkoholen, wie 65 Dialkylsulfate usw. Statt hydrolysierende oder alkylierende Mittel können endlich auch Acylierungsmittel, wie Säurehalogenide (z. B. Acetylchlorid, Propionylchlorid, Benzoylchlorid, Toluolsulfonylchlorid, Chlorkohlensäureester, Chlorameisensäureester) oder Säureanhydride, zur Einwirkung gebracht und so 70 die entsprechenden Ester der Acetylenreihe erhalten werden.

Die Verfahrensprodukte werden, wenn gewünscht, anschließend gereinigt. So kann man sie, falls mit Acetylen selbst gearbeitet wurde, z. B. als Silber- oder Kupfersalze fallen, oder es kann unverändertes Ausgangsmaterial z. B. mittels Ketonreagenzien abgetrennt werden. Die Reinigung ist allgemein wegen des fast quantitativen Verlaufes der Umsetzung recht einfach.

Schließlich können noch vorhandene freie Hydroxylgruppen in an sich bekannter Weise 85 verestert oder veräthert werden.

In der französischen Patentschrift 47 743 ist die Einwirkung von ungesättigten Grignardverbindungen, z. B. von Acetylenmetallhalogeniden, auf Ketone der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe beschrieben. Demgegenüber werden gemäß dem vorliegenden Verfahren Metallacetylide verwendet. Das neue Verfahren ist somit gegenüber dem bekannten abgegrenzt. Das in der französischen Patentschrift beschriebene Verfahren weist außerdem gewisse Nachteile auf. Diese sind zunächst auf die Schwierigkeit zurückzuführen, ein einheitliches Acetylenmonomagnesiumhalogenid darzustellen. Nebenher entstehen nämlich immer Acetylen-dimagnesiumhalogenide, die sich dann mit 2 Ketomolekülen umsetzen. Insbesondere wirkt aber die reduktive Eigenschaft der Magnesiumhalogenide störend, wobei die 100 Ketone in sekundäre Alkohole übergeführt werden, die für den Seitenkettenaufbau wertlos sind. Demgegenüber verläuft das neue Verfahren einheitlich, so daß wesentlich höhere Ausbeuten erzielt werden.

110 Die erhaltenen Acetylenderivate der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe sind therapeutisch wertvolle Verbindungen und finden als Zwischenprodukte zur Darstellung solcher technische Verwendung.

Beispiel 1

In einem mit Aceton und Kohlensäureschnee gekühlten Rundkolben werden 1,2 Teile Kalium in etwa 50 Teilen flüssigem Ammoniak aufgelöst. In die tiefblaue Lösung leitet man so lange Acetylen ein, bis voll-

ständige Entfärbung eintritt, und versetzt unter Röhren mit einer Lösung von 1 Teil trans-Dehydroandrosteron in 5 Teilen trockenem Benzol und 50 Teilen trockenem Äther.

5 Der Kolben wird hierauf aus der Kältemischung entfernt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur noch 12 Stunden weitergerührt. Hierauf zersetzt man mit Eis, wäscht die Ätherlösung mehrmals mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Dem kristallisierten Rückstand entzieht man in üblicher Weise mit einem Halogenid des Trimethylaminoessigsäurehydrazids das nicht ungesetzte trans-Dehydroandrosteron.

Der nicht reagierende Anteil wird aus viel Ätherpentan umkristallisiert und so reines $\Delta^{5,6}\text{-}17\text{-Athinylandrostendiol}$ (3,17) vom F. 240 bis 242° erhalten. Ausbeute über 80 %.

20 Durch Acetylieren mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur erhält man daraus das 3-Monoacetat des $\Delta^{5,6}\text{-}17\text{-Äthinyl-}$ androstendiol(3,17) vom F. 175 bis 176°.

Beispiel 2

trans-Androsteron wird, wie im Beispiel I beschrieben, mit Acetylen kondensiert. Nach der ebenfalls genau gleich ausgeführten Aufarbeitung erhält man das 17-Äthinylandrostandiol (3,17) vom F. 255 bis 257° in einer Ausbeute ebenfalls über 80 %.

Durch Acetylieren mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur kann daraus das bei 205° bis 207° schmelzende 3-Mono-
acetat dargestellt werden.

Beispiel, 3

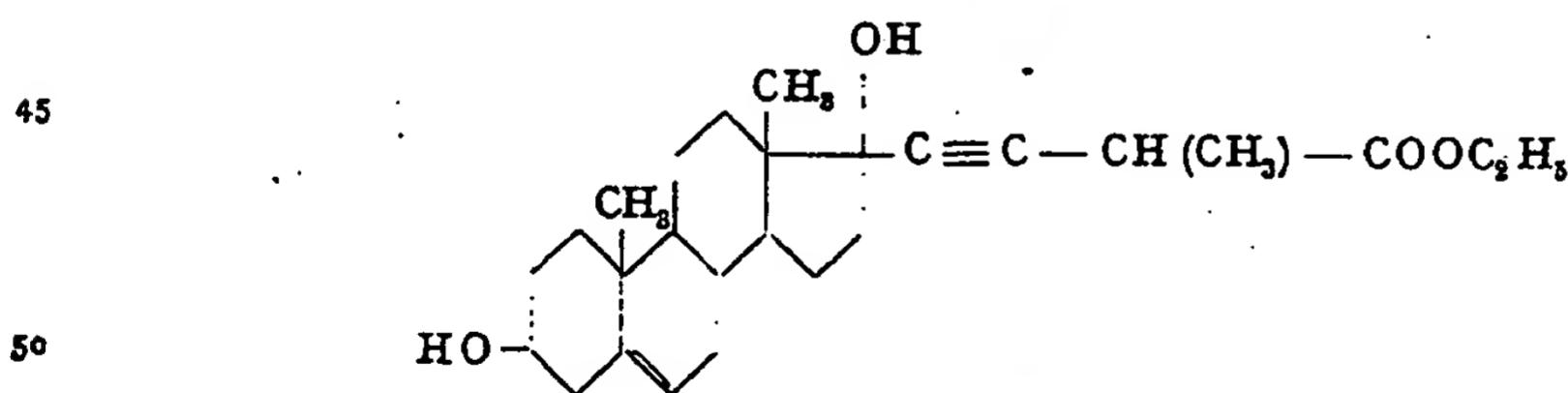
1 Teil des nach Beispiel 1 erhaltenen $\Delta^{6,8-17}$ -Äthinylandrostendiol (3,17) vom F. 240 bis 242° wird mit 6 Teilen Pyridin und 6 Teilen Acetanhydrid 20 Stunden unter

Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, in Äther aufgenommen, filtriert und die Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Soda-lösung und Wasser gewaschen. Die getrocknete Ätherlösung dampft man ein und kristallisiert den Rückstand aus Hexan unter Zusatz von etwas Aktivkohle. Das in einer Ausbeute von etwa 90 % erhaltene $\Delta^{6,6}-17$ -Äthinyl-androstendiol(3,17)-diacetat schmilzt bei 169 bis 169.5° . 65 70

In gleicher Weise läßt sich aus dem nach Beispiel 2 erhaltenen 17-Äthinylandrostandiol das 17-Äthinylandrostandioldiacetat bereiten, 75 das bei 200° schmilzt und sich ebenfalls aus Hexan umkristallisieren läßt.

Beispiel 4

In einem mit Aceton und Kohlensäureschnee gekühlten Rundkolben werden 0,23 Teile Natrium in etwa 10 Teilen flüssigem Ammoniak gelöst. Man fügt nun eine Lösung von 1,26 Teilen 1-Äthinylpropionsäureäthylester in 5 Teilen absolutem Äther hinzu und dann eine Lösung von 2,88 Teilen trans-Dehydroandrosteron in einem Gemisch von 5 Teilen Benzol und 50 Teilen absolutem Äther. Hierauf lässt man das Ammoniak verdampfen und röhrt 24 Stunden bei Zimmertemperatur, versetzt mit Wasser, wäscht die Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknet sie und dampft sie ein. Der Rückstand wird zwecks Abtrennung von unverändertem trans-Dehydroandrosteron in üblicher Weise mit einer essigsäuren Lösung des Chlorids von Trimethylammoniumessigsäurehydrazid behandelt. Man erhält so in einer Ausbeute von 80 % das Kondensationsprodukt von trans-Dehydroandrosteron mit 1-Äthinylpropionsäureäthylester der Formel



Der oben verwendete α -Äthinylpropionsäureäthylester lässt sich z. B. auf folgende Weise darstellen:

55 Weise darstellen:
 In einem mit Aceton und Kohlensäureschnee gekühlten Rundkolben werden 2,3 Teile Natrium in etwa 50 Teilen flüssigem Ammoniak aufgelöst. In die blaue Lösung leitet man so lange Acetylen ein, bis vollständige Entfärbung eintritt. Dann fügt man unter

Rühren 50 Teile absolutes Benzol hinzu, entfernt das Kühlbad und läßt das Ammoniak 115 verdampfen. Die letzten Reste Ammoniak werden durch Evakuieren entfernt. Nun gibt man eine Lösung von 18 Teilen α -Brom-propionsäureäthylester in 50 Teilen Benzol hinzu und führt 16 Stunden bei Zimmer- 120 temperatur. Zum Schluß wird noch 2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt, vom ausge-

fallenen Natriumbromid abfiltriert und fraktioniert destilliert. Der 1-Äthinylpropionsäureäthylester siedet bei 160°.

Beispiel 5

5 In einem auf —20° gekühlten Rundkolben werden 200 Teile trockener Äther mit Acetylen gas gesättigt und die erhaltene Lösung unter Röhren und Durchleiten von Acetylen
 10 mit einer Lösung von 4 Teilen Kalium in 100 Teilen tert.-Butylalkohol langsam versetzt. Hierauf läßt man innert 2 Stunden 2,3 Teile trans-Dehydroandrosteron, gelöst in 200 Teilen Äther, zulaufen und röhrt unter
 15 Durchleiten von Acetylen gas noch 12 Stunden weiter. Man zersetzt das Reaktionsgemisch mit eisgekühlter gesättigter Ammonchloridlösung und arbeitet, wie üblich, auf. Aus dem nach dem Verjagen der Lösungsmittel
 20 verbleibenden Rückstand trennt man unverändertes trans-Dehydroandrosteron in gewohnter Weise mit Ketonreagenzien ab und gewinnt in sehr guter Ausbeute Δ^6 -17-Äthinylandrostendiol(3,17) vom F. 240 bis 242°.

25

Beispiel 6

2,3 Teile trans-Androsteron werden in der im Beispiel 5 beschriebenen Arbeitsweise mit Acetylen umgesetzt. Man erhält nach dem
 30 Umkristallisieren aus Ätherpentan 17-Äthinylandrostendiol(3,17) vom F. 255 bis 257° in einer Ausbeute von über 80%.

Beispiel 7

35 In etwa 850 Teile flüssiges Ammoniak (gekühlt mit Trockeneis und Aceton) werden etwa 25 Teile Kalium gelöst und in die Lösung so lange Acetylen eingeleitet, bis die blaue Farbe verschwunden ist (etwa 3 Stunden). Dann wird langsam eine Lösung bzw. Suspension von 10 Teilen Östron in 350 Teilen Dioxan und 150 Teilen Benzol zugesetzt. Man entfernt jetzt die Kältemischung, läßt etwa 2 Stunden stehen und röhrt dann über
 40 Nacht die Lösung weiter. Darauf versetzt man die Reaktionslösung mit Eis und Wasser, säuert mit Schwefelsäure an bis zur kongensäuren Reaktion und schüttelt die Lösung fünfmal mit Äther aus. Die vereinigten
 45 Ätherauszüge werden mit Wasser, 5%iger
 50 Ätherauszüge werden mit Wasser, 5%iger

Sodalösung und wieder mit Wasser gewaschen, bis das Waschwasser neutral ist. Dann wird der Äther abgedampft, der Rückstand in wenig Methanol gelöst und mit Wasser verdünnt. Das abgeschiedene Produkt wird aus wäßrigem Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt etwa 80%. Das so erhaltene 17-Äthinylostradiol(3,17) schmilzt bei 144 bis 145°.

Das entsprechende Diacetat wird durch Erwärmen des obigen Äthinylostradiols mit Pyridin und Essigsäureanhydrid erhalten. Es schmilzt nach Umkristallisation aus wäßrigem Methanol bei 68 bis 70°. Ganz analog gewinnt man z. B. auch 17-Äthinyldihydroequilenin vom F. 180° sowie das 17-Äthinyldihydroequulin vom F. 182°.

In entsprechender Weise können auch andere Ester, Äther, Glucoside u. dgl. dieser und anderer analog gebauter Verbindungen der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe hergestellt werden.

Als Ausgangsstoffe können ebensogut andere Carbonylverbindungen der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe, wie sie im Absatz 4 der Beschreibung erwähnt sind, Verwendung finden.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Darstellung von Acetylenederivaten der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe, dadurch gekennzeichnet, daß man Ringketone dieser Reihe mit Metallsalzen des Acetylen oder monosubstituierter Acetylene in homogener Phase z. B. in Gegenwart von Ammoniak und/oder Aminen, tertiären Alkoholen u. dgl. und gegebenenfalls noch weiterer Lösungsmittel umsetzt, die entstehenden metallhaltigen Additionsprodukte hydrolysiert oder mit Alkylierungs- oder Acylierungsmitteln behandelt, das erhaltene Acetylenederivat gegebenenfalls reinigt und vorhandene Hydroxylgruppen gegebenenfalls verestert oder veräthert.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Metallsalze des Acetylen oder monosubstituierter Acetylene in *statu nascendi* verwendet.